

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТВІНРИКС

Вакцина для профілактики гепатитів А (інактивована) і В (адсорбована)

Склад:

діючі речовини: 1 доза (1 мл) містить:

вірус гепатиту А (інактивований) ^{1,2}	720 одиниць ELISA
поверхневий антиген вірусу гепатиту В ^{3,4}	20 мкг

¹ вироблено на диплоїдних клітинах людини MRC-5

² адсорбований на алюмінію гідроксиді, гідратованому 0,05 мг Al³

³ вироблено у клітинах дріжджової культури *Saccharomyces cerevisiae* за технологією рекомбінантної ДНК

⁴ адсорбований на алюмінію фосфаті 0,4 мг Al³.

допоміжні речовини: алюмінію гідроксид, алюмінію фосфат, натрію хлорид та вода для ін'єкцій.

Амінокислоти для ін'єкцій, формальдегід, неоміцину сульфат, полісорбат-20 присутні у слідових кількостях внаслідок виробничого процесу.

Лікарська форма. Суспензія для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: суміш очищеного інактивованого вірусу гепатиту А (HAV) та очищеного поверхневого антигену вірусу гепатиту В (HBsAg), що окремо абсорбуються на гідроксиді алюмінію та алюмінію фосфаті. Вірус гепатиту А одержують у диплоїдній культурі клітин людини MRC₅. HBsAg одержують методом генної інженерії у культурі дріжджових клітин.

Фармакотерапевтична група. Вірусні вакцини. Комбінована вакцина для профілактики гепатитів. Код АТХ J07B C20.

Імунологічні та біологічні властивості.

Фармакодинаміка

Вакцина *ТВІНРИКС* індукує імунітет проти вірусів гепатитів А та В шляхом стимулювання синтезу специфічних антитіл анти-HAV та анти-HBs.

Діти віком від 1 року до 15 років

У клінічних дослідженнях, в яких брали участь особи віком від 1 до 15 років, сероконверсія для анти-HAV через 1 місяць після введення першої дози вакцини становила 99,1 %, через 6 місяців після введення другої дози (на сьомий місяць) – 100 %. Сероконверсія для анти-HBs через 1 місяць після введення першої дози дорівнювала 74,2 %, через 6 місяців після введення другої дози (на сьомий місяць) – 100 %. Рівень серопротекції для анти-HBs (титри ≥ 10 мМО/мл) у зазначені строки становив 37,4 % та 98,2 % відповідно.

У порівняльному клінічному дослідженні, за участю підлітків віком 12-15 років включно, 142 пацієнтам застосовували вакцину *ТВІНРИКС* за 2-дозовою схемою вакцинації, а 147 пацієнтам застосовували стандартну 3-дозову схему вакцинації (0, 1, 6 місяців) із застосуванням комбінованої вакцини для профілактики гепатитів А та В, що містила 360 одиниць ІФА інактивованого формаліном вірусу гепатиту А та 10 мкг рекомбінантного HBsAg в дозі 0,5 мл. У 289 пацієнтів, яких оцінювали на предмет імуногенності, показники серопротекції проти гепатиту В були значно вищими на 2-му та 6-му місяці при застосуванні вакцини для профілактики гепатитів А та В за 3-дозовою схемою, ніж при застосуванні вакцини *ТВІНРИКС* за 2-дозовою схемою вакцинації. Разом з тим, на 7-му місяці після застосування вакцини *ТВІНРИКС* за 2-дозовою схемою вакцинації (тобто після закінчення курсу вакцинації) імунна відповідь не відрізнялась.

Імунна відповідь після первинної вакцинації за схемою 0-12 місяців

У клінічному дослідженні за участю 120 підлітків 12-15 років при введенні на 12-му місяці другої дози вакцини рівень серопозитивності на 13-му місяці для анти-HAV дорівнював 99,0 %, для анти-HBs – 99,0 %, рівень серопротекції становив 97,0 %.

Тривалість імунної відповіді

Тривалість імунної відповіді оцінювалась у дітей віком до 15 років після первинної вакцинації вакциною *ТВІНРИКС*. Дані наведено у таблиці нижче.

Рік після введення першої дози	Вік на момент первинної вакцинації	Схема вакцинації (місяці)	Антитіла анти-HAV	Антитіла анти -HBs
			Сероконверсія (%)	Серопозитивність (%)
6	12-15 років	0, 6	100	84,8
		0, 12	100	92,9
10	1-11 років	0, 6	100	77,3
15	12-15 років	0, 6	100	81,1

Через 15 років після первинної імунізації вакциною *ТВІНРИКС* за 2-дозовою схемою вакцинації пацієнтів віком від 12 до 15 років на момент первинної вакцинації було показано, що імунна відповідь на обидва антигени була такою ж, як і після 3-дозової схеми імунізації комбінованою вакциною, що містила 360 одиниць ІФА інактивованого НАV та 10 мкг поверхневого антигену HBsAg в дозі 0,5 мл.

У групі пацієнтів, яким застосовували вакцину *ТВІНРИКС* за 2-дозовою схемою вакцинації, контрольну дозу вакцини для профілактики гепатиту В вводили обмеженій кількості пацієнтів (n = 8), у яких концентрація антитіл анти-HBs знижувалася до <10 мМО/мл, і всі вони мали анамнестичну відповідь.

· *Дорослі та підлітки віком від 16 років*

У осіб віком від 16 років при введенні 3-х доз вакцини *ТВІНРИКС* імунний захист проти гепатиту А та В формувався протягом 2 - 4 тижнів. У клінічних дослідженнях було показано, що через 1 місяць після введення першої дози вакцини анти-НАV виявлялись, приблизно, у 94 %, а через 1 місяць після третьої дози (тобто на сьомий місяць) – у 100 % вакцинованих. Анти-HBs після введення першої дози вакцини з'являлись у 70 %, а після введення третьої дози – у 99 % осіб.

У дорослих при імунізації за схемою 0, 7, 21 день плюс четверта доза на 12 місяці рівень серопротекції щодо анти-HBV становить через 1 та 5 тижнів після введення третьої дози 82 % та 85 % відповідно. Через 1 місяць після четвертої дози у всіх вакцинованих розвивається захисний рівень серопротекції відносно анти-HBV. Через 1 та 5 тижнів після введення третьої дози сероконверсія для анти-НАV дорівнювала 100 % та 99,5 % відповідно та досягала 100 % через 1 місяць після четвертої дози у всіх вакцинованих.

У клінічному дослідженні, проведеному за участю дорослих старших 40 років, рівні серопозитивності для антитіл анти-НАV та рівні серопротекції щодо гепатиту В після вакцинації вакциною *ТВІНРИКС* за схемою 0, 1, 6 місяць були подібними до тих, що спостерігалися при введенні моновалентних вакцин проти гепатиту А та В окремо.

Рівні серопротекції щодо гепатиту В через 7 та 48 місяців після введення першої дози вакцини *ТВІНРИКС* становили 92 % та 57 % відповідно, порівняно з 80 % та 40 % після введення моновалентної вакцини проти гепатиту В, виробництва ГлаксоСмітКляйн, що містить 20 мкг антигену, та 71 % і 31% відповідно після введення іншої ліцензованої моновалентної вакцини проти гепатиту В, що містить 10 мкг антигену. В усіх групах концентрації антитіл анти-HBs зменшувались зі збільшенням віку та маси тіла пацієнтів. У чоловіків концентрації антитіл були нижчими, порівняно з жінками.

Рівні серопозитивності для антитіл анти-НАV через 7 та 48 місяців після введення першої дози вакцини *ТВІНРИКС* становили 97 % (для обох груп через 7 та 48 місяців) порівняно з 99 % та 94 % після введення моновалентної вакцини проти гепатиту А, виробництва ГлаксоСмітКляйн, та 99 % і 96 % після введення іншої ліцензованої моновалентної вакцини проти гепатиту А.

З метою оцінки імунної пам'яті через 48 місяців після введення першої дози вакцини *ТВІНРИКС* в межах курсу первинної вакцинації пацієнти отримували додаткову дозу тієї ж вакцини. Через 1 місяць після введення цієї дози у 95 % пацієнтів концентрації антитіл анти-HBV становили ≥ 10 мМО/мл та вище.

У двох довготривалих дослідженнях за участю дорослих пацієнтів віком від 17 до 43 років та за участю пацієнтів віком від 18 до 25 років відповідно через 20 років після первинної імунізації

вакциною *ТВІНРИКС* було встановлено, що показники серопозитивності анти-НАV досягли 100 % та 96 % відповідно, а показники серопротекції анти-НВs склали 94 % та 92 % відповідно.

Одночасне застосування вакцин

При введенні першої дози вакцини *ТВІНРИКС* одночасно з бустерною дозою комбінованої вакцини для профілактики дифтерії, правця, кашлюку (ацелюлярний компонент), поліомієліту (інактивована) та захворювань, збудником яких є *Haemophilus influenzae* типу b (DTPa-IPV/Hib) або з першою дозою комбінованої вакцини для профілактики кору, краснухи та епідемічного паротиту на другому році життя імунна відповідь до всіх антигенів була задовільною.

Фармакокінетика.

Оцінка фармакокінетичних властивостей не є обов'язковою для вакцин.

Клінічні характеристики

Показання.

Вакцина *ТВІНРИКС* показана для вакцинації нещеплених дітей (віком від 1 року та старше), підлітків та дорослих з метою профілактики захворювання на гепатити А та В.

Протипоказання.

ТВІНРИКС не можна вводити особам з відомою підвищеною чутливістю до будь-якого компонента або неоміцину, а також особам, у яких після першого введення вакцини *ТВІНРИКС* або моновалентних вакцин для профілактики гепатитів А та В з'явилися ознаки гіперчутливості. Як і при застосуванні інших вакцин введення вакцини *ТВІНРИКС* повинно бути відкладено у осіб з гострими захворюваннями, що супроводжуються лихоманкою.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами й інші види взаємодій.

Ефект одночасного введення вакцини *ТВІНРИКС* та специфічних імуноглобулінів проти вірусів гепатитів А або В невідомий. Проте при сумісному введенні моновалентних вакцин для профілактики гепатитів А та В зі специфічними імуноглобулінами впливу на сероконверсію не відзначалося, хоча це й може призвести до появи антитіл у дещо знижених титрах.

При введенні вакцини *ТВІНРИКС* на другому році життя одночасно, але окремою ін'єкцією, з комбінованою вакциною для профілактики дифтерії, правця, кашлюку (ацелюлярний компонент), поліомієліту (інактивована) та захворювань, збудником яких є *Haemophilus influenzae* типу b (DTPa-IPV/Hib) або/чи з комбінованою вакциною для профілактики кору, краснухи та епідемічного паротиту імунна відповідь на всі антигени була задовільною (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Хоча одночасне введення вакцини *ТВІНРИКС* з іншими вакцинами спеціально не вивчалось, припускається, що при використанні різних шприців та введенні у різні частини тіла взаємодії не буде.

Враховуючи, що одночасне застосування вакцини *ТВІНРИКС* з іншими вакцинами, окрім зазначених вище, не вивчалось, рекомендується не застосовувати вакцину *ТВІНРИКС* одночасно з іншими вакцинами без крайньої необхідності.

Вакцини, які вводяться одночасно, завжди потрібно вводити в різні ділянки, бажано в різні кінцівки.

Можна очікувати, що у пацієнтів, які одержують імуносупресивну терапію, та у пацієнтів з вадами імунної системи на введення вакцини не буде досягнуто адекватної імунної відповіді.

Особливості застосування.

Синкопе (непритомність) може виникнути під час або раніше будь-якої ін'єкційної вакцинації, як психогенна реакція на ін'єкцію голкою. Це може супроводжуватись кількома неврологічними симптомами, такими як візуальний розлад, парестезії і тоніко-клонічні рухи кінцівок під час відновлення. Важливо забезпечити умови для уникнення можливого травматизму пацієнта при втраті свідомості.

Можливо, що в період вакцинації пацієнт вже інфікований вірусом гепатиту А або В. У такому разі невідомо, чи зможе введення вакцини *ТВІНРИКС* попередити розвиток гепатитів А або В. Вакцина не запобігає розвитку інфекції, викликаній вірусами гепатиту С та Е, а також іншими патогенними мікроорганізмами, які уражають печінку. Вакцину *ТВІНРИКС* не рекомендується використовувати для профілактики після можливого інфікування (наприклад, після уколу інфікованою голкою).

Дія вакцини при імунодефіциті не оцінювалась. У хворих, що знаходяться на гемодіалізі, та в осіб з порушеною імунною системою після первинної імунізації може не сформуватись захисний титр антитіл проти вірусів гепатитів А та В. Тому таким хворим може бути потрібне введення додаткових доз вакцини.

Спостерігалось, що ожиріння (визначається як $IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$) зменшує імунну відповідь на вакцини проти гепатиту А. Ряд факторів були визначені, як такі, що зменшують імунну відповідь на вакцини проти гепатиту В. Ці фактори включають в себе наступне: більш старший вік, чоловіча стать, ожиріння, куріння, шлях введення, і деякі основні хронічні захворювання. Необхідно прийняти рішення щодо проведення серологічного тестування тих суб'єктів, які можуть підпадати під ризик не досягти серопротекції після повного курсу вакцини *ТВІНРИКС* у дорослих. Додаткові дози можуть бути потрібні особам, які не мають або мають субоптимальну імунну відповідь на курс щеплень.

Як і при використанні інших ін'єкційних вакцин, необхідно бути готовим для надання допомоги пацієнту в дуже рідких випадках розвитку анафілактичного шоку. Тому пацієнти повинні бути під наглядом не менше 30 хвилин після вакцинації.

Оскільки при внутрішньошкірному та внутрішньом'язовому введенні в сідничний м'яз не розвивається достатня відповідь на вакцину, цей шлях для введення використовувати не можна. У виняткових випадках вакцину *ТВІНРИКС* можна вводити підшкірно хворим з тромбоцитопенією або порушенням згортання крові, оскільки після внутрішньом'язового введення у таких осіб може виникнути кровотеча (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

***ТВІНРИКС* ні за яких умов не можна вводити внутрішньосудинно.**

Вакцину *ТВІНРИКС* не слід змішувати в одному шприці з іншими вакцинами.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Як і у разі введення будь-якої вакцини, достатній рівень імунної відповіді може бути досягнутий не у всіх вакцинованих осіб.

-

Відстежуваність

З метою покращення відстежуваності медичних імунобіологічних препаратів, у відповідних формах медичної облікової документації щодо щеплення медичний працівник має чітко та зрозуміло зазначати торговельну назву та номер серії медичного імунобіологічного препарату, який було застосовано.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вплив вакцини *ТВІНРИКС* на ембріофетальний, перинатальний розвиток та постнатальне виживання та розвиток було оцінено у дослідженнях на тваринах (щури). За даними цих досліджень немає доказів прямого або непрямого шкідливого впливу на фертильність, вагітність, ембріональний розвиток, пологи або постнатальний розвиток.

Вплив вакцини *ТВІНРИКС* на ембріофетальний, перинатальний розвиток та постнатальне виживання та розвиток дитини не був вивчений у клінічних дослідженнях.

Дані щодо впливу на обмежену кількість вагітностей вакцинованих жінок не вказують на будь-який негативний вплив вакцини *ТВІНРИКС* на вагітність або розвиток плода/стан здоров'я новонародженої дитини. Хоча не очікується, що рекомбінантний поверхневий антиген вірусу гепатиту В матиме негативний вплив на вагітність або плід, рекомендується відкласти вакцинацію до пологів, якщо немає термінової необхідності захистити вагітну жінку від інфекції гепатиту В.

Застосування вакцини *ТВІНРИКС* під час вагітності можливе лише якщо очікувана користь від вакцинації переважає потенційні ризики для плоду.

Невідомо, чи виділяється вакцина *ТВІНРИКС* у грудне молоко людини. Виділення вакцини *ТВІНРИКС* в молоко у тварин не вивчалось. Рішення щодо продовження або припинення грудного вигодовування чи продовження або припинення вакцинації вакциною *ТВІНРИКС* слід приймати з урахуванням користі від годування груддю для дитини та користі такої вакцинації для матері.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Вплив вакцини на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами малоймовірний.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза для дітей (від 1 року та старше), підлітків та дорослих – 1,0 мл.

Схема первинної вакцинації:

— Діти віком від 1 року до 15 років. Стандартний курс первинної вакцинації вакциною ТВІНРИКС включає введення двох доз, першу з яких вводять у вибраний день, другу – у проміжку між шостим та дванадцятим місяцями після введення першої дози.

· Дорослі та підлітки віком від 16 років. Стандартний курс первинної вакцинації за допомогою вакцини ТВІНРИКС складається з трьох доз. Першу дозу вводять у вибраний день, другу – через місяць, а третю – через 6 місяців після першої дози.

У виняткових випадках дорослі, які збираються в подорож через 1 місяць або дещо пізніше та не можуть завершити первинну вакцинацію за схемою 0, 1, 6 місяць, можуть бути щеплені за схемою 0, 7, 21 день. При використанні цієї схеми рекомендується введення четвертої дози вакцини через 12 місяців після введення першої дози.

Рекомендованих схем введення вакцини необхідно неухильно дотримуватись. Розпочавши курс первинної вакцинації, його необхідно завершити з використанням тієї ж вакцини.

Бустерна вакцинація

В разі прийняття рішення щодо введення бустерної дози вакцини проти гепатиту А та/або гепатиту В, моновалентна або комбінована вакцини можуть застосовуватись.

· На основі даних довготривалого спостереження при вакцинації дітей віком від 1 року до 15 років вакциною ТВІНРИКС було встановлено, що специфічні антитіла зберігаються до 15 років після завершення вакцинації (див. розділ «Імунологічні і біологічні властивості»).

· На основі даних довготривалого спостереження при вакцинації дорослих вакциною ТВІНРИКС за схемою 0, 1, 6 місяців було встановлено, що специфічні антитіла зберігаються до 20 років після завершення вакцинації (див. розділ «Імунологічні і біологічні властивості»).

Титри анти-НАV та анти-НВs після курсу первинної вакцинації комбінованою вакциною знаходяться в межах, що характерні для моновалентних вакцин. Таким чином, загальні рекомендації щодо бустерної імунізації можуть надаватися на підставі досвіду використання моновалентних вакцин.

Гепатит В

Необхідність введення бустерної дози вакцини для профілактики гепатиту В здоровим особам, що одержали повний курс первинної вакцинації, не доведено. Разом з тим, у деяких офіційних програмах імунізації передбачається введення бустерної дози. У такому випадку цих рекомендацій необхідно неухильно дотримуватись.

Для деяких категорій осіб, що входять до групи ризику щодо інфікування вірусом гепатиту В (гемодіаліз, імунодефіцитні стани тощо), необхідно постійно слідкувати за рівнем специфічних антитіл, щоб він не був нижче 10 мМО/мл.

Гепатит А

На сьогодні необхідність введення бустерної дози імунокомпетентним особам, що дають імунну відповідь на вакцину для профілактики гепатиту А, не встановлена, оскільки при відсутності антитіл, що ідентифікуються, захист може бути забезпечений за рахунок імунологічної пам'яті. Рекомендації для введення бустерної дози вакцини базуються на тому, що для забезпечення захисту необхідні антитіла.

У разі прийняття рішення щодо введення бустерної дози для профілактики гепатиту А та В може бути застосована вакцина *ТВІНРИКС*. Для бустерної імунізації осіб, щеплених вакциною *ТВІНРИКС*, можуть бути використані моновалентні вакцини для профілактики гепатиту А та В.

Вакцина *ТВІНРИКС* призначена для внутрішньом'язових ін'єкцій в ділянку дельтоподібного м'яза верхньої кінцівки дорослим та дітям старшого віку. Дітям до трьох років вакцину вводять в передньо-латеральну ділянку стегна.

Оскільки при внутрішньошкірному та внутрішньом'язовому введенні в сідничний м'яз не розвивається достатня відповідь на вакцину, цей шлях для введення використовувати не можна.

У виняткових випадках вакцину *ТВІНРИКС* можна вводити підшкірно хворим з тромбоцитопенією або порушеннями згортання крові. Проте такий шлях введення вакцини може привести до зниженої імунної реакції. (див. розділ «Особливості застосування»).

При проведенні імунізації на території України слід керуватися чинними наказами МОЗ України щодо профілактичних щеплень.

Інструкція щодо використання вакцини

При зберіганні може спостерігатися білий осад з прозорим безбарвним супернатантом.

Вакцину потрібно повторно суспендувати перед використанням. Після повторного суспендування вакцина повинна стати однорідною, мутною, білою.

Кроки повторного суспендування вакцини для одержання однорідної білої злегка мутної суспензії:

1. Тримайте шприц вертикально в закритій руці.
2. Струсіть шприц, перекинувши його догори дном та навпаки.
3. Повторіть цей крок енергійно протягом не менше 15 секунд.
4. Огляньте вакцину знову:
 - а) якщо вакцина має вигляд однорідної мутної суспензії білого кольору, вона готова до використання (вакцина не повинна бути прозорою);
 - б) якщо вакцина ще не має вигляду однорідної мутної білої суспензії, струсіть шприц, перекинувши його догори дном та навпаки щонайменше ще 15 секунд, потім перевірте знову.

Вакцину слід перевірити візуально на наявність будь-яких сторонніх твердих частинок та/або незвичайного зовнішнього вигляду перед застосуванням. У разі наявності вказаного вище вакцину не застосовувати.


Будь-який невикористаний продукт або відходи мають бути знищені згідно з місцевими вимогами.

Техніка використання попередньо наповненого шприца:



Тримайте шприц за циліндр, не за поршень.

Відкрутіть кришечку шприца, повертаючи її проти годинникової стрілки.

 Щоб приєднати голку, з'єднайте втулку з адаптером Люер-Лок і поверніть на чверть оберту за годинниковою стрілкою, доки голка не буде повністю зафіксована.

Не витягайте поршень з циліндру шприца. Якщо це сталось, не вводьте вакцину.

Діти.

Вакцина *ТВІНРИКС* показана для вакцинації нещеплених дітей віком від 1 року (див. розділи «Показання», «Спосіб застосування та дози»).

Безпека та ефективність застосування вакцини *ТВІНРИКС* у дітей віком до 1 року не вивчалась. Дані відсутні.

Передозування.

За даними постмаркетингового спостереження є повідомлення про випадки передозування після застосування вакцини *ТВІНРИКС*. Побічні дії, що спостерігались при передозуванні були подібні до тих, що виникали при звичайній вакцинації.

Побічні реакції.

Дані клінічних досліджень.

Дорослі та підлітки віком від 16 років

Профіль безпеки, наведений нижче, базується на даних, отриманих при вакцинації більше ніж 6000 осіб, які отримали стандартну 0, 1, 6 місяць схему вакцинації (n = 5683) або прискорену - 0, 7, 21 день (n = 320). Найчастіше зареєстрованими місцевими побічними реакціями

після застосування вакцини за стандартною схемою 0, 1, 6 місяць є біль і поява почервоніння з частотою на дозу 37,6% та 17,0% відповідно. У двох клінічних дослідженнях, де вакцину вводили за схемою 0, 7, 21 день, загалом про загальні та місцеві симптоми повідомлялося з такою ж частотою, як визначено нижче. Після четвертої дози, отриманої на 12-му місяці, частота загальних та місцевих побічних реакцій відповідала частоті, яка спостерігалася після вакцинації на 0, 7, 21 день.

У порівняльному дослідженні було відмічено, що частота побічних дій після застосування вакцини *ТВІНРИКС* не відрізняється від такої при застосуванні моновалентних вакцин.

Частота виникнення побічних реакцій відповідно до повідомлень:

дуже часто: $\geq 1/10$,

часто: $\geq 1/100$ до $< 1/10$,

нечасто: $\geq 1/1000$ до $< 1/100$,

рідко: $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$,

дуже рідко: $< 1/10000$.

Органи та системи	Частота	Побічні реакції
Клінічні дослідження		
Інфекції та інвазії	Нечасто	інфекції верхніх дихальних шляхів
Кровоносна та лімфатична системи	Рідко	лімфаденопатія
Метаболічні розлади та розлади травлення	Рідко	зниження апетиту
Нервова система	Дуже часто	головний біль
	Нечасто	запаморочення
	Рідко	гіпостезія, парестезія
Судинна система	Рідко	гіпотензія
Шлунково-кишковий тракт	Часто	гастроентерологічні симптоми, діарея, нудота
	Нечасто	блювання
Шкіра та підшкірні тканини	Рідко	висип, свербіж
	Дуже рідко	кропив'янка
Скелетно-м'язова система та сполучна тканина	Нечасто	міалгія
	Рідко	артралгія

Загальні розлади та порушення в місці введення	Дуже часто	біль та почервоніння в місці введення, стомлюваність
	Часто	припухлість в місці введення, реакція в місці введення (такі як гематома, свербіж, синець), нездужання.
	Нечасто	лихоманка ($\geq 37,5$ °C)
	Рідко	грипоподібні симптоми, озноб

Постмаркетингові дані

Нижче наведені побічні реакції, про які повідомлялося при застосуванні як вакцини ТВІНРИКС, так і моновалентних вакцин для профілактики гепатиту А або В, виробництва компанії «ГлаксоСмітКляйн».

Інфекції та інвазії	Менінгіти
Кровоносна та лімфатична системи	Тромбоцитопенія, тромбоцитопенічна пурпура
Імунна система	Анафілаксія, алергічні реакції, включаючи анафілактоїдні реакції та реакції, подібні до сироваткової хвороби.
Нервова система	Енцефаліти, енцефалопатії, неврити, нейропатії, паралічі, судоми
Судинні порушення	Васкуліти.
Шкіра та підшкірні тканини	Ангіоневротичний набряк, червоний плаский лишай, поліморфна еритема
Скелетно-м'язова система та сполучна тканина	Артрит, м'язова слабкість
Загальні порушення та реакції в місці введення	Відчуття болю, в місці ін'єкції в момент введення вакцини.

В ході широкого використання моновалентних вакцин проти гепатиту А та/або гепатиту В додатково були рапортовані наступні побічні реакції, виникнення яких тимчасово асоціюється з вакцинацією

Нервова система	Розсіяний склероз, мієліт, лицьовий параліч, поліневрит такий як синдром Гієна – Барре (з висхідним паралічем), неврит зорового нерва
Загальні порушення та реакції в місці введення	Відчуття поколювання та печіння
Дослідження	Аномальні показники функції печінки

Діти віком від 1 до 15 років

В клінічних дослідженнях було введено 2029 доз вакцини ТВІНРИКС 1027 особам віком від 1 до 15 років включно.

У двох порівняльних дослідженнях з залученням осіб віком від 1 до 15 років включно випадки місцевих і загальних симптомів при 2-дозовій схемі застосування вакцини ТВІНРИКС були такі самі, як і ті, що спостерігались при 3-дозовій схемі вакцинації вакциною, що містила 360 одиниць ІФА НАV та 10 мкг НВsAg.

Побічні реакції, які найчастіше рапортуються після введення вакцини ТВІНРИКС є біль, втома, що виникають приблизно з частотою на кожен введену дозу 50% та 30% відповідно.

Наступні побічні реакції були рапортовані під час клінічних досліджень з вакциною *ТВІНРИКС*

Органи та системи	Частота	Побічні реакції
Клінічні дослідження		
Метаболічні розлади та розлади травлення	Дуже часто	зниження апетиту
Психічні розлади	Дуже часто	дратівливість
Нервова система	Дуже часто	головний біль
	Часто	сонливість
Шлунково-кишкова система	Часто	гастроентерологічні симптоми.
Загальні розлади та порушення в місці введення	Дуже часто	біль та почервоніння в місці введення, стомлюваність
	Часто	припухлість в місці введення, лихоманка
Додатково повідомлялось про наступні побічні реакції в ході клінічних досліджень при застосуванні комбінованих вакцин для профілактики гепатиту А або В, виробництва компанії «ГлаксоСмітКляйн» (за 3, 4-дозовою схемою).		
Інфекції та інвазії	Нечасто	інфекції верхніх дихальних шляхів
Кровоносна та лімфатична системи	Рідко	лімфаденопатія
Нервова система	Нечасто	запаморочення
	Рідко	парестезія
Судинна система	Рідко	гіпотензія
Шлунково-кишкова система	Часто	діарея, нудота
	Нечасто	блювання
Шкіра та підшкірні тканини	Рідко	висип, свербіж
	Дуже рідко	кропив'янка
Скелетно-м'язова система та сполучна тканина	Нечасто	міалгія
	Рідко	артралгія
Загальні розлади та порушення в місці введення	Часто	Нездужання, реакція в місці введення
	Рідко	грипоподібні симптоми, озноб

Постмаркетингові дані

Оскільки наведені нижче побічні реакції є спонтанно рапортованими, неможливо визначити їх частоту.

Під час післяреєстраційного спостереження за імунізацією вакциною *ТВІНРИКС*, спостерігались нижче зазначені побічні реакції.

Органи та системи	Побічні реакції
--------------------------	------------------------

Імунна система	алергічні реакції, включаючи анафілактичні та анафілактоїдні реакції
Нервова система	синкопе або вазовагальні реакції на ін'єкцію, локалізована гіпестезія
В ході широкого використання як комбінованих вакцин проти гепатиту А та гепатиту В, так і моновалентних вакцин проти гепатиту А та/або гепатиту В виробництва компанії «ГлаксоСмітКляйн», додатково були рапортовані наступні побічні реакції	
Інфекції та інвазії	Менінгіти
Кровоносна та лімфатична системи	Тромбоцитопенія, тромбоцитопенічна пурпура
Імунна система	Алергічні реакції, включаючи реакції, подібні до сироваткової хвороби, ангіоневротичний набряк
Нервова система	Розсіяний склероз, енцефаліти, енцефалопатії, поліневрит такий як синдром Гієна- Барре (з висхідним паралічем), мієліт, ковульсії, параліч, неврит, неврит зорового нерва, нейропатії
Судинні порушення	Васкуліти
Гепатобіліарна система	Аномальні показники функції печінки
Шкіра та підшкірні тканини	Плаский лишай, поліморфна еритема
Скелетно-м'язова система та сполучна тканина	Артрит, м'язова слабкість
Загальні порушення та реакції в місці введення	Відчуття болю, печіння та жару в місці ін'єкції в момент введення вакцини

Звітування про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

36 місяців. Дата закінчення терміну зберігання вакцини зазначена на етикетці та упаковці.

Умови зберігання.

Вакцину необхідно зберігати при температурі від 2 до 8 °С у захищеному від світла місці. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Не заморожувати. Якщо вакцина була заморожена, її слід знищити.

Несумісність.

У зв'язку з відсутністю досліджень щодо сумісності, цей лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

Суспензія для ін'єкцій по 1 дозі (1 мл/дозу) у попередньо наповненому шприці № 1 у комплекті з голкою.

Кришечка та гумова пробка поршня попередньо наповненого шприца виготовлені з синтетичної гуми.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ГлаксоСмітКляйн Біолоджікалз С.А., Бельгія/GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Belgium.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Рю де л'Інстітю, 89 1330 м. Ріксенсарт, Бельгія/Rue de l'Institut, 89 1330 Rixensart, Belgium.

Заявник та/або представник заявника.

ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна».

Місцезнаходження заявника та/або представника заявника.

02152, м. Київ, проспект Павла Тичини, буд. 1-В, тел: (044) 585-51-85, факс: (044) 585-51-92.

Про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу можна повідомляти ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна» за цілодобовим телефоном (044) 585-51-85 або на email oax70065@gsk.com.